Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung neuerer oral wirksamer Östrogene auf das Vaginal-Epithel bei Frauen in der Postmenopause

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Dieter Hermann

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK HOMBURG/SAAR
Direktor: Prof. Dr.med. H. LIMBURG

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG NEUERER ORAL WIRKSAMER ÖSTROGENE AUF DAS VAGINAL-EPITHEL BEI FRAUEN IN DER POSTMENOPAUSE.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Dieter HERMANN

Dekan: Prof. Dr.med. H. WITTER
Referent: Prof. Dr.med. G. HEINEN

1 9 6 9

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum 20.3.1970

INHALT

		Seite
I.	EINLEITUNG	3
	1. Symptomatologie des Klimakteriums	3
	2. Therapie der klimakterischen Ausfallerscheinungen	7
II.	THEMASTELLUNG	1o
III.	GRUNDLAGEN DER HORMONALEN ZYTODIAGNOSTIK UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BESTIMMUNG DES ÖSTROGENEFFEKTES	12
	1. Das Vaginalepithel in der Geschlechtsreife	12
	2. Das Vaginalepithel in der Postmenopause	14
	3. Kriterien der Östrogenwirkung am Vaginalepithel	17
	4. Methoden zur Bestimmung der Östrogenwirkung im Vaginalsmear.	18
IV.	UNTERSUCHUNGSGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODIK	24
	1. Technik der Abstrichentnahme zur hormonalen Zytodiagnostik und Färbeverfahren	25
	2. Chemie der verabreichten Östrogene	28
	3. Angewandte Verfahren zur Bestimmung der Östrogenwirkung	34
	4. Vorgehen bei der Auswertung der Smearbilder	37

Seite

V. EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE 38

1. Verhalten des vaginalen Zellbildes unter verschiedenen Östrogenen 38

2. Vergleichende vaginalzytologische Untersuchungen der verschiedenen Östrogene 5o

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 52

VII. ZUSAMMENFASSUNG 59

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 63

I. EINLEITUNG

1. Symptomatologie des Klimakteriums.

Alterungsvorgänge am Ovar leiten bei der Frau den Beginn des Klimakteriums ein, der sich durch ein Nachlassen der zyklischen Ovarialfunktion bemerkbar macht. Die hormonale Situation des Klimakteriums ist durch den allmählichen Abfall der ovariellen Östrogenproduktion und der infolgedessen ansteigenden hypophysären Gonadotropininkretion gekennzeichnet (Abb. 1).

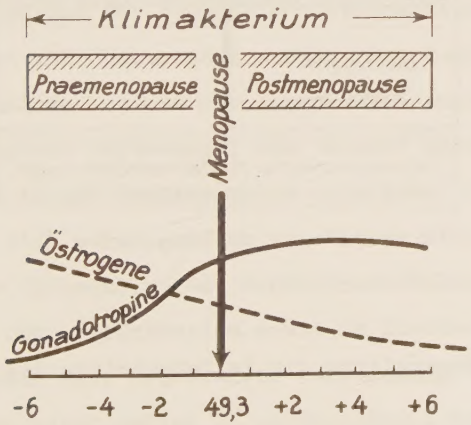


Abb. 1: Verhalten der Östrogen- und Gonadotropinausscheidung im Klimakterium (nach DAUME und KAISER).

Zudem haben die funktionellen Veränderungen im Bereich der Funktionseinheit Uterus, Ovar und Hypophysenvorderlappen in didaktischer Hinsicht zur Unterteilung des Klimakteriums in die Prämenopause und die Postmenopause geführt (Abb. 2).

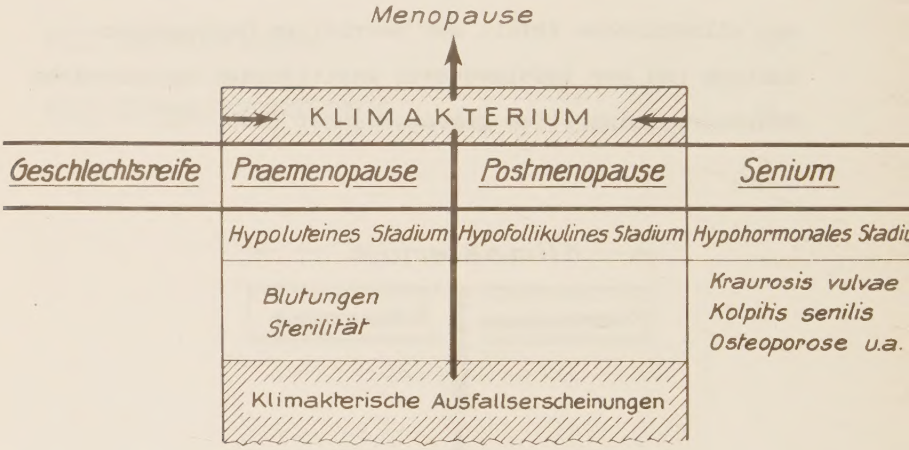


Abb. 2: Nomenklatur der Zeitabschnitte des Klimakteriums.

Die Menopause selber bezeichnet die letzte Regelblutung, nach welcher eine Amenorrhoe von mindestens einem Jahr folgt. Der Zeitpunkt der Menopause liegt bei den Frauen

im mitteleuropäischen Raum im Alter von 49,3 Jahren (19, 29).

Prä- und Postmenopause sind infolge unterschiedlicher hormonaler Zustände durch verschiedene Grade ovarieller Ausfallerscheinungen charakterisiert. So stehen in der Prämenopause wegen des zunehmenden Auftretens von Ovarialinsuffizienzen im Sinne einer Corpus luteum - Insuffizienz und des relativen Überschusses an Follikelhormon dysfunktionelle Blutungsstörungen im Vordergrund, während in der Postmenopause aufgrund einer völligen Corpus luteum - Insuffizienz und kontinuierlicher Abnahme der ovariellen Östrogenbildung keinerlei Blutungen mehr beobachtet werden. Der Begriff des Klimakteriums umfaßt die sogenannten Ausfallerscheinungen dieses Zeitraumes, die sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause auftreten. Hierbei handelt es sich vorwiegend um vegetative Störungen in Form von Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Tachykardien oder Parästhesien sowie um Zustände von nervöser Gereiztheit oder depressiver Verstimmung, wobei die letzteren nicht selten zu psychoseähnlichen Reaktionen führen können (15, 26). Der Begriff der klimakterischen Ausfallerscheinungen ist gleichbedeutend mit der didak-

tisch nicht ganz korrekten Bezeichnung des "Menopausensyndroms".

Die pathophysiologischen Ursachen der klimakterischen Ausfallerscheinungen sind weitgehend unbekannt. So kann die erhöhte Gonadotropinausscheidung in der Postmenopause für das Auftreten der Ausfallerscheinungen nicht verantwortlich gemacht werden, da auch Patientinnen in der Prämenopause in nicht geringem Umfang an solchen Beschwerden leiden (13, 29). Zum anderen haben experimentelle Untersuchungen gezeigt, daß durch die hochdosierte Verabreichung von Menopausengonadotropin niemals vegetative oder psychische Alterationen des klimakterischen Symptomenkomplexes ausgelöst werden konnten. Demgegenüber wird heute allgemein angenommen, daß der zunehmende Östrogenmangel in der Prä- und Postmenopause für das Zustandekommen der klimakterischen Ausfallserscheinungen eine bedeutende Rolle spielt.

Beim Übergang in das Senium, das sich an die Postmenopause anschließt, treten osteoporotische Veränderungen sowie degenerative Muskel- und Gelenkerkrankungen als Zeichen eines Östrogenmangels auf.

Desweiteren ist bekannt, daß Hypertonie, Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen und bestimmte Gefäßerkrankungen sich ebenfalls mit Vorliebe in diesem Lebensabschnitt der Frau manifestieren (13).

2. Therapie der klimakterischen Ausfallerscheinungen.

Leichtere Ausfallerscheinungen werden im allgemeinen durch Sedativa und physikalische Behandlungsmaßnahmen vorteilhaft beeinflußt. Schwere Ausfallerscheinungen erfordern ausnahmslos die Behandlung mit Sexualsteroiden, wobei die Verabreichung von Östrogenen im Vordergrund steht. Hierbei erweist sich die Unterscheidung von Prä- und Postmenopause für die einzuleitende Therapie von grundlegender Bedeutung (16). So normalisiert in der Prämenopause eine zyklusgerechte Östrogen - Gestagen -Therapie die Regelfolge und verhindert dysfunktionelle Blutungsstörungen und klimakterische Ausfallerscheinungen. Demgegenüber hat sich bei Ausfallerscheinungen in der Postmenopause die alleinige Behandlung mit Östrogenen bewährt.

Zur östrogenen Substitutionstherapie wurden früher Östrogene in Kristall- oder Ölsuspension angewandt.

Dabei ließ sich nach Verabreichung solcher Hormondepots in Abhängigkeit von der Galenik des Östrogens ein protrahierter und meist unkontrollierbarer Wirkungsablauf feststellen (18, 2o). Als Nebenerscheinungen traten dabei häufig östrogene Entzugsblutungen auf, die bei Frauen in der Postmenopause stets zu diagnostischen Maßnahmen zum Karzinomausschluß Anlaß gaben. Eine solche Depotbehandlung erscheint heute nur noch bei Frauen vertretbar, bei denen der Uterus nicht mehr vorhanden ist.

Die Einführung von oral wirksamen Östrogenen, wie beispielsweise Äthinylöstradiol, in die Therapie war zwar im Sinne einer gleichmäßigeren Östrogenzufuhr ein wesentlicher Fortschritt. Allerdings wurde die Blutungsfrequenz nur unbedeutend gesenkt.

Mit der Verabreichung von oral wirksamen Androgen-Östrogen-Kombinationen konnte die Blutungshäufigkeit reduziert werden, da Androgene eine den Östrogenen synergistische Wirkung in der Beeinflussung der Ausfallerscheinungen entfalten, auf das Endometrium jedoch antiproliferativ wirken. Aufgrund

von beobachteten Nebenwirkungen in Form von irreversiblen Virilisierungserscheinungen sind solche Androgen-Östrogen-Kombinationen heute kontraindiziert (2, 3, 4, 11, 22).

Seit einigen Jahren stehen sogenannte "weiche" Östrogene zur Verfügung, die neben einer guten Beeinflussung der Ausfallerscheinungen nur eine gering proliferative Wirkung auf das Endometrium aufweisen sollen. Solche "weiche" Östrogene mit schwacher Endometriumwirksamkeit wären dann auch für die Dauertherapie und Prophylaxe der im Senium auftretenden Östrogenmangelerscheinungen geeignet.

II. THEMASTELLUNG.

Ziel einer jeden Östrogentherapie in der Postmenopause ist es, die für den gewünschten therapeutischen Effekt erforderliche Dosis so gering wie möglich zu halten, um die Gefahr einer uterinen Blutung weitgehend abzuwenden. Hinsichtlich der Dosierung lassen sich nur schwer Richtlinien aufstellen, da einerseits die behandlungsbedürftigen Ausfallerscheinungen in ihrer Stärke schwanken und zum anderen mit Eintritt in die Menopause keineswegs ein schlagartiges Versiegen der endogenen Östrogenproduktion eintritt. Demnach besteht offenbar keine Relation zwischen dem im vaginalen Zellbild nachweisbaren Östrogeneffekt und dem Grad der klimakterischen Ausfallerscheinungen (17, 34). Zum anderen ist dennoch vor Behandlungsbeginn die individuelle östrogene Ausgangslage, die für die nebenwirkungsfreie Östrogenbehandlung von großer Bedeutung zu sein scheint, zu beachten. Gelegentlich können bei einem unterschwelligen Östrogenpotential bereits geringgradige Östrogengaben zu Endometriumsproliferationen und damit zu Blutungen führen (8, 24, 32). Die Wahl der therapeutischen Dosis ist somit in erster Linie ein individuelles Problem. Vaginalzyto-

logische Untersuchungen bilden - zu Behandlungsbeginn vorgenommen - eine gute Möglichkeit der Orientierung über die hormonale Ausgangssituation der Frau. Unter der Therapie geben zytologische Befunde Aufschluß über die proliferative Wirksamkeit exogener Östrogene und erleichtern die individuelle Therapieführung.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Beziehung von Dosis und Wirksamkeit auf das Vaginalepithel bei einigen neuen "weichen" Östrogenen, die zur Behandlung von Ausfallerscheinungen in der Postmenopause eingesetzt werden. Die Untersuchungen erfolgten in therapeutischer Dosierung und Anordnung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war dabei die Festlegung des vaginalzytologischen Ausreifungsgrades nach Verabreichung von oral wirksamen, "weichen" Östrogenen. Besonderer Wert wurde dabei auf die Rückbildung des östrogenen Impulses im vaginalen Zellbild nach Therapieende gelegt. Außerdem sollten die Untersuchungsergebnisse Aufschluß darüber geben, welche Östrogendosis und welche Therapieform geeignet sind, eine möglichst nebenwirkungsfreie Östrogensubstitution in der Postmenopause durchzuführen.

III. GRUNDLAGEN DER HORMONALEN ZYTODIAGNOSTIK UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BESTIMMUNG DES ÖSTROGENEFFEKTES.

1. Das Vaginalepithel in der Geschlechtsreife.

In jedem Lebensabschnitt der Frau unterliegt das Vaginalepithel hormonalen Einflüssen, die zu typischen Schwankungen in seiner Proliferationshöhe führen. Die aus der Scheidenhaut in das Vaginallumen abgeschilferten Epithelien bilden die Grundlage der hormonalen Zytodiagnostik.

Im wesentlichen setzt sich das Vaginalepithel im vollproliferierten Zustand aus vier Zellgruppen zusammen, von denen Basal- und Parabasalzellen die beiden unteren Lagen und Intermediärzellen und Superfizialzellen die beiden oberflächlichen Schichten bilden (Abb. 3).

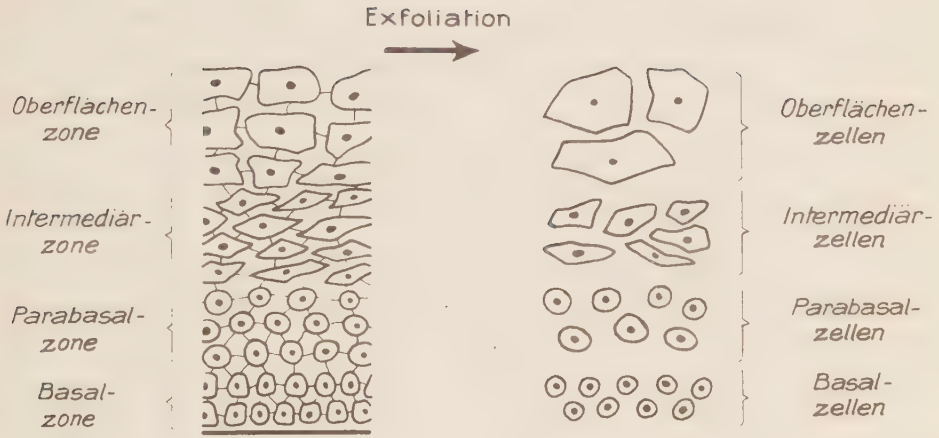


Abb. 3: Schematische Darstellung der Zytoarchitektonik des Vaginalepithels und der Vaginalepithelien nach der Exfoliation.

In der Geschlechtsreife nimmt das Vaginalepithel am Zyklusgeschehen der Frau teil und gibt zu jedem Zeitpunkt des Zyklus ein bezeichnendes Bild der Zyklusphase wieder. Auf dem Höhepunkt der Follikelphase reifen großflächige, einzeln ausgebreitete, eosinophile Superfizialzellen mit pyknotischen Kernen aus,

während in der späten Corpus luteum-Phase basophile, gefältete Zellen verminderter Proliferationshöhe vorherrschen, die in Gruppen gelegen sind.

2. Das Vaginalepithel in der Postmenopause.

Mit Nachlassen der Ovarialtätigkeit tritt zum Zeitpunkt der Menopause keineswegs ein schlagartiges Versiegen der hormonalen Impulse auf das Vaginalepithel ein. Bis in die Postmenopause hinein lassen sich Zeichen von endokriner Aktivität auf die Vaginalschleimhaut feststellen, die von wechselnder Stärke sind und mit zunehmendem Lebensalter nachlassen (5, 3o).

LIMBURG (24) hat die verschiedenen Zellbilder in der Postmenopause in drei Gruppen eingeteilt. Er unterscheidet

a. den oberflächlichen Epitheltyp mit Eosinophilie und teilweiser Hornschollenbildung,
b. den Mischtyp, der Zellen aller Schichten enthält und
c. den atrophischen Zelltyp, wobei sowohl eine kleinkernige als auch eine großkernige Atrophie bestehen kann.

Häufigkeit und Stärke der von Frauen in der Postmenopause angegebenen Ausfallerscheinungen sollen in enger Beziehung zur Proliferationshöhe des Vaginalepithels stehen. So wird angenommen, daß Frauen mit einem atrophischen Zelltyp in der Regel frei von Beschwerden seien, während demgegenüber Frauen des Mischtyps und des oberflächlichen Epitheltyps in hohem Maße unter schweren Ausfallerscheinungen leiden sollen (17, 34). Nach Meinung dieser Arbeitsgruppe soll daher der atrophische Zelltyp einen endokrinen Ruhezustand ausdrücken, während sich der Mischtyp sowie der oberflächliche Epitheltyp in Übereinstimmung mit den klinischen Erscheinungen mit dem Zeitraum der vegetativ - endokrinen Umstellung identifizieren. Demgegenüber haben wir aufgrund unserer Erfahrungen den Eindruck gewonnen, daß eine derartige Schematisierung in der Zuordnung des vaginalen Zellbildes zum Grad der Ausfallerscheinungen nicht möglich ist. So ist bekannt, daß bei Frauen, die wegen Ausfallerscheinungen in der Postmenopause einer Östrogentherapie zugeführt werden, zu Behandlungsbeginn eine mehr oder weniger starke Proliferation des Vaginalepithels vorliegt.

Vergleichende Untersuchungen über die Ausreifungshöhe des Vaginalepithels und den Proliferationsgrad des Endometriums bei Frauen mit schweren Ausfallerscheinungen in der Postmenopause haben ergeben, daß in der Ausreifung beider Epithelarten keine direkte Übereinstimmung besteht und sich ausgereifte vaginale Zellbilder häufig einem atrophischen Endometrium zuordnen lassen (8, 28).

So hat ZONDEK (37) bereits 1950 auf die erhöhte Empfindlichkeit des Vaginalepithels gegenüber hormonalen Einflüssen hingewiesen, da das Vaginalepithel eine weitaus geringere Schwellenkonzentration an hormonalen Impulsen zur Proliferation benötigt als das Endometrium. Es ist dennoch zu vermuten, daß auch das Endometrium trotz scheinbarer Ruhe am unterschwelligen Zyklusgeschehen teilnimmt, da schon geringgradige Östrogendosen genügen, um bei Überschreitung der erforderlichen Schwellenkonzentration die Umwandlung in ein proliferierendes Endometrium zu bewirken. Die Transformation in ein sezernierendes Endometrium ist naturgemäß unter alleiniger Östrogenzufuhr nicht möglich; dennoch kann die fortgesetzte, exogene Östrogenzufuhr eine östrogene Entzugsblutung

herbeiführen. Nach unserer Auffassung läßt die zu Therapiebeginn bestehende Proliferationshöhe des Vaginalepithels eine bedingte Aussage über das mögliche Auftreten einer östrogenen Entzugsblutung zu.

3. Kriterien der Östrogenwirkung am Vaginalepithel.

Am atrophischen Vaginalepithel der Postmenopause führt die exogene Östrogengabe zur fortschreitenden Proliferation, die alle Zellschichten erfaßt. Auf dem Höhepunkt einer exogenen Östrogenzufuhr bestimmen ausgereifte Oberflächenzellen mit Eosinophilie und Kernpyknose das Bild. Die fortgesetzte hohe Östrogenverabreichung führt dann zur Fältelung der Epithelien, einem Vorgang, der als Regressionsphänomen bekannt ist (3o). Im Gegensatz zum Gestageneffekt liegen hierbei die gefälteten Zellen nicht in Zusammenballung.

Lediglich Kernpyknose und eosinophile Anfärbbarkeit der Oberflächenzellen sind als Zeichen einer reinen Östrogenwirkung zu werten. Mittlere Proliferationsgrade bilden sich ebenso unter Einwirkung androgener und gestagener Hormone in der Postmenopause heraus.

So führen die Androgene und Gestagene zu einer beschleunigten Ausreifung der unteren Proliferationsstufen - synergistisch zu den Östrogenen - , wohingegen sie das bereits voll ausgereifte Vaginalepithel in der Proliferationshöhe zurückdrängen. Nach Absetzen der exogenen Hormonzufuhr werden alle Reifungsgrade in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen.

4. Methoden zur Bestimmung der Östrogenwirkung im Vaginalsmear.

Für vergleichende Bestimmungen von Östrogenwirkungen auf das Vaginalepithel im Verlauf einer exogenen Hormonzufuhr sind verschiedene Messverfahren angegeben worden, die sich an den morphologischen Veränderungen des Zellbildes unter der Östrogenzufuhr orientieren.

Die lange Zeit durchgeführte Schätzung hormonaler Einflüsse auf das Vaginalepithel in Östrogeneffekten ist für eine genaue Verlaufskontrolle ungeeignet (Abb. 4). Hierbei wurden, dem subjektiven Empfinden des Untersuchers folgend, alle vorkommenden Proliferationsgrade in fünf Stufen eingeteilt, die sich

Vermehrter Östrogeneffekt
(Oberflächenzellen, Epithelschollen)

Guter Östrogeneffekt
(Oberflächenzellen)

Geringer Östrogenmangel (Mischtyp)
(Oberflächen-, Intermediär- u. Parabasalzellen)

Mittlerer Östrogenmangel
(Intermediärzellen)

Starker Östrogenmangel (Atrophie)
(Basal- u. Parabasalzellen)

Abb. 4: Schematische Darstellung zur Schätzung der Östrogenaktivität im Vaginalsmear.

zwischen dem starken Östrogenmangel und dem vermehrten Östrogeneffekt bewegten. Die sich am östrogenen Hormon orientierende Einteilung gibt zudem eine Wertung des hormonalen Status wieder, die mit keinem zytologischen

Verfahren gerechtfertigt werden kann, da Androgene und Gestagene sowie extrahormonale Einflüsse die Proliferationshöhe wesentlich mitbestimmen. Der Wert des Verfahrens in der angewandten Zytologie zur schnellen Übersichtsdiagnose soll damit jedoch in keiner Weise angetastet werden.

SCHMITT (28) hat mit seiner erweiterten Einteilung aller Proliferationsstufen in vier Haupt- und sechs Untergruppen ein genaueres Verfahren geschaffen, das vom rein basalzelligen Bild bis zum rein superfizialzelligen Bild alle Übergangsstufen erfaßt. Die einzelnen Grade geben zytologische Zustandsbilder wieder, in denen eine Zellgruppe gegenüber einer anderen zahlenmäßig überwiegt, oder beide Zellgruppen zu gleichen Teilen vertreten sind. Ein Zellbild wie das des Mischtyps, in dem Zellen aller Proliferationsstufen vorkommen, kann mit diesem Verfahren nur unzureichend beschrieben werden. Zur Erfassung feiner Schwankungen in der Proliferationshöhe ist die Gradeinteilung nach SCHMITT wegen einer zu geringen Anpassungsfähigkeit in der Schematisierung ebenfalls ungeeignet.

In den heutigen Verfahren zur Bestimmung von Zellindizes

werden Zellen verschiedener Reifegrade zueinander in Beziehung gesetzt, wenn quantitative zytologische Aussagen erforderlich sind. Im einzelnen können folgende Indizes bestimmt werden.

1. Der Karyopyknose-Index, der die Beziehung aller reifen Oberflächenzellen, die einen pyknotischen Kern enthalten, zu allen Oberflächenzellen mit bläschenförmigem Kern aufstellt.

2. Der Eosinophilie-Index, der die Beziehung ausgereifte Oberflächenzellen mit eosinophilem Zytoplasma zu basophilen Oberflächenzellen ohne Berücksichtigung der Kernstruktur aufstellt.

3. Der Reifungs-Index (maturation index), der die Beziehung Parabasalzellen zu Intermediärzellen zu Superfizialzellen aufstellt.

4. Der Fältelungs-Index (folded cell index), der gefältelte Oberflächenzellen zu flach ausgebreiteten Oberflächenzellen in Beziehung setzt.

5. Der Gruppierungs-Index (crowded cell index), der reife Oberflächenzellen, die in Gruppen von vier oder mehr Zellen liegen, in Beziehung zu denjenigen

Oberflächenzellen setzt, die in Gruppen von drei oder weniger Zellen sowie einzeln liegen.

6. Der Superfizialzellen-Index, der die Beziehung reifer Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern zu den restlichen Epithelzellen aufstellt.

7. Die Reifezahl (maturation value), die jeder Zelle einen bestimmten Wert zuordnet; so wird die Superfizialzelle gleich 1, die Intermediärzelle gleich 0,5 und die Parabasalzelle gleich 0 gesetzt.

Mit Ausnahme der Reifezahl werden die Indizes in Prozentzahlen angegeben; die Reifezahl gibt eine rein numerische Größe wieder, die bei der Einführung der elektronischen Datenverarbeitung in die Zytologie geschaffen wurde (35).

Entsprechend den geforderten Aussagen über Wirkungen von Hormonen auf das Vaginalepithel werden die am ehesten geeigneten Indizes ausgezählt. Überwiegende Gestagenwirkung wird durch den Fältelungs- und Gruppierungs-Index angezeigt; Karyopyknose - und Eosinophilie-Index erfassen reine Östrogenwirkungen.

Auch Eosinophilie- und Karyopyknose-Index verhalten sich unter exogener Östrogenzufuhr nicht in jedem Fall gleich. Niedrig dosierte Östrogentherapie kann zu ausgeprägter Karyopyknose ohne entsprechende Eosinophilie führen; andererseits steigt der Eosinophilie-Index bei gleichzeitigem Abfall des Karyopyknose-Index rasch an, wenn eine Östrogentherapie in hohen Dosen begonnen wird (27). Nach dieser Beobachtung vermag die Kernpyknose bereits geringgradige östrogene Impulse wahrzunehmen; steigt die Östrogenzufuhr über ein gewisses Maß hinaus an, verhalten sich beide Indizes übereinstimmend.

Es wird deshalb gefordert, zwei verschiedene Indizes getrennt zu bestimmen, um durch deren Gegenüberstellung eine genauere Aussage über den Funktionszustand des Vaginalepithels zu gewinnen (1o, 27, 35).

IV. UNTERSUCHUNGSGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODIK

Im Rahmen unserer vergleichenden Untersuchungen über die Beeinflussung des Vaginalepithels durch neue oral wirksame Östrogene wurden ausschließlich Kastratinnen und Frauen in der Postmenopause herangezogen, bei denen die letzte Regel mindestens ein Jahr zurücklag. Im Verlauf der Untersuchungen, die sich über einen Zeitraum von 32 Monaten erstreckten, wurden insgesamt 65 Patientinnen in 158 Kuren behandelt. Die Verteilung der Kur- und Patientenzahl für die einzelnen Östrogene gibt Tab. 1 wieder.

Art des Östrogens	Tägliche Dosis	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Kuren
17α-Äthinylöstradiol	o,o3 mg	8	17
Östradiolvalerianat	2 mg	12	34
Quinestrol	o,o25mg	24	61
	o,1 mg	1o	14
Konjugierte Östrogene und Psychopharmakon	1,2 mg	11	33
Insgesamt:		65	158

Tab. 1: Verteilung der Kur- und Patientenzahl bei den einzelnen Östrogenen.

Zu Beginn der intermittierenden Östrogentherapie wurde die hormonale Ausgangslage des Vaginalepithels durch Entnahme eines Scheidenabstriches bestimmt. Die Entwicklung der östrogenen Proliferation unter der Therapie und deren Rückgang nach Absetzen des Präparates wurden durch fortlaufende Abstrichentnahmen verfolgt.

Insgesamt wurden 445 Vaginalabstriche entnommen und nach den Verfahren der Indexbestimmung ausgewertet. Zeitpunkt und Anzahl der zytologischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 aufgezeichnet. Die Patientinnen, deren Vaginalepithel zu Therapiebeginn nicht oder nur gering bis mittelgradig proliferiert war, wurden eingehenderen Betrachtungen unterzogen. Hierbei wurden nur diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen der zu Therapiebeginn entnommene Vaginalabstrich im Reifungs- und Kernpyknose-Index unter 35 % proliferiert war.

1. Technik der Abstrichentnahme zur hormonalen Zytodiagnostik und Färbeverfahren.

Nach Speculumeinstellung wurde aus dem hinteren und seitlichen Scheidengewölbe mit einem Watteträger Scheidensekret entnommen und auf zwei Objektträger ausgestrichen, die sofort in ein Gemisch aus 96 % Isopropylalkohol und Äther

Östrogen	Dosis/die	1.-5. Tag	6.-11. Tag	12.-17. Tag	18.-23. Tag	24.-29. Tag	3o.-38. Tag	37. Tag und danach	Gesamtzahl de Smears pro Östrogengrupp
17α-Äthinyl-östradiol	o,o3 mg	15	1o	7	12	7	8	3	62
Östradiol-valerianat	2 mg	23	3	2	27	18	5	6	84
Quinestrol	o,o25 mg	49	-	-	41	32	8	7	137
	o,1 mg	13	5	1	13	9	5	6	52
Konjugierte Östrogene u. Psychopharma-kon	1,2 mg	31	4	2	28	23	1o	12	11o
Insgesamt:		131	22	12	121	89	36	34	445

Tab.2: Zeitpunkt und Anzahl der zytologischen Untersuchungen während und nach der Östrogenbehandlung. Der Behandlungszeitraum betrug bei allen Östrogenen jeweils 2o Tage.

zu gleichen Teilen eingebracht wurden. Nach einer Fixierungsdauer von mindestens zwei Stunden wurden die Abstriche nach der von PAPANICOLAOU angegebenen Methode im Shandon-Färbeautomaten gefärbt.

Modifizierte Färbung nach PAPANICOLAOU:

1) 5 Minuten 8o % Isopropylalkohol
2) 2 Minuten Harris' Haematoxylin-Lösung (E. Merck, Darmstadt)
3) Abspülen unter fließendem Leitungswasser
4) 3 Minuten Orange G-Lösung (E. Merck, Darmstadt)
5) Abspülen in 8o % Isopropylalkohol
6) 2 Minuten in Polychrom EA 5O-Lösung (E.Merck, Darmstadt)
7) Zweimaliges Abspülen in 8o % Isopropylalkohol
8) Abspülen in 95 % Isopropylalkohol
9) 3 Minuten Alkohol - Xylol-Lösung (8o ml Xylol und 6o ml 99 % Isopropylalkohol)
1o) Zweimal mindestens 5 Minuten Xylol
11) Eindecken mit Kanadabalsam.

2. Chemie der verabreichten Östrogene.

Im Rahmen unserer Untersuchungen verabreichten wir insgesamt 4 verschiedene Östrogene. In der ersten Versuchsreihe bedienten wir uns des bekannten 17α-Äthinylöstradiols, während in den weiteren 3 Versuchsreihen neuere sogenannte "weiche" Östrogene zur Anwendung kamen.

a. 17α-Äthinylöstradiol.

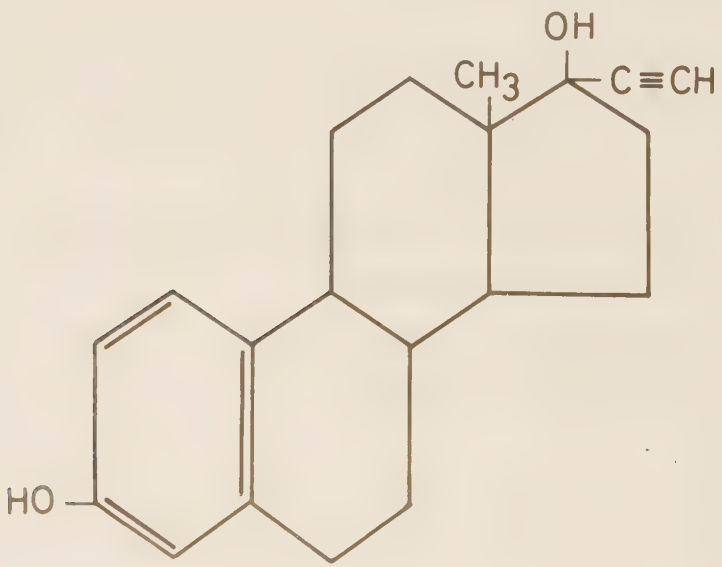


Abb. 5: Strukturformel von 17α-Äthinylöstradiol.

17α-Äthinylöstradiol hat als synthetisches Östrogen aufgrund seiner guten oralen Wirksamkeit schon vor Jahren eine gewisse Bedeutung erlangt. Offenbar verhindert das an C17 gebundene Äthinyl radikal die Inaktivierung des Steroids bei der Leberpassage, wodurch die Verbindung auch nach intestinaler Resorption im Organismus voll zur Wirkung kommen kann. Auf der anderen Seite schränkt die fehlende Leberentgiftung die ohne Nebenwirkungen tolerierte tägliche Dosis stark ein. Eine tägliche Gabe in der Dosierung von o,1 - o,15 mg hat vielfach Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl zur Folge (18). Äthinylöstradiol führt bereits in niedriger Dosierung zur hochgradigen Proliferation des Endometriums. Als Proliferationsdosis für das Endometrium der Kastratin wird eine Gesamtdosis von 3 - 4 mg bei kontinuierlicher oraler Gabe von o,15 - o,2 mg/die angegeben. Für unsere Untersuchungen stand Äthinylöstradiol in Tabletten zu je o,o1 mg zur Verfügung.

b. Östradiolvalerianat.

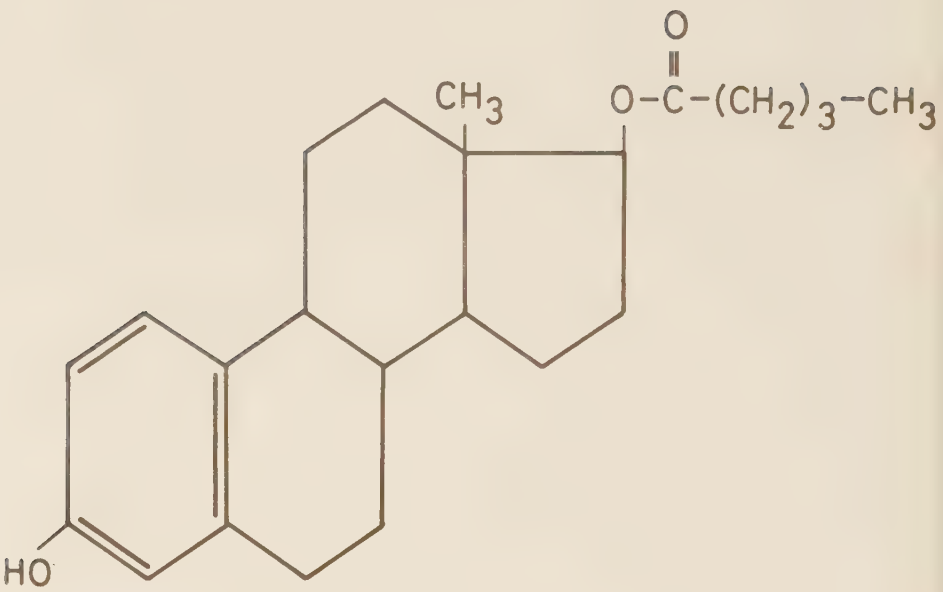
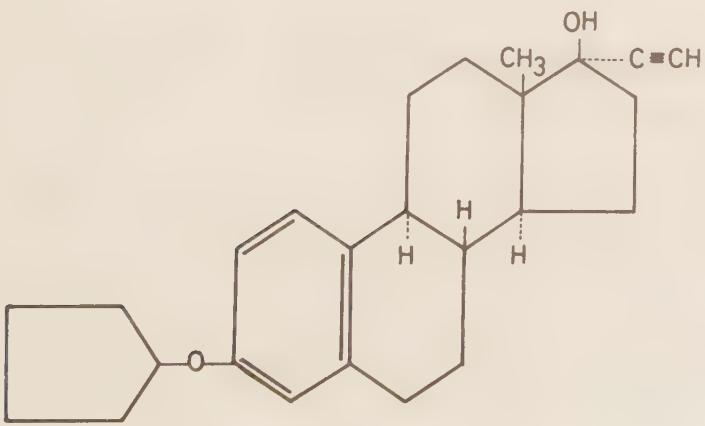


Abb. 6: Strukturformel von Östradiolvalerianat.

Durch Veresterung von Östradiol mit organischen Säuren an der von C17 ausgehenden Hydroxylgruppierung werden Östrogenester gewonnen, die bei parenteraler Verabreichung einen protrahierten und verstärkten Wirkungsablauf aufweisen sollen, welcher in enger Beziehung zur Länge der ali-

phatischen Verbindung stehen soll. Bei oraler Verabreichung soll angeblich die prolongierte Wirksamkeit aufgehoben werden und nach Freisetzung aus dem Esterm olekül genuines Östradiol im Organismus zur Wirkung kommen. Genauere Untersuchungen über den Metabolismus oral verabreichter Östrogenester liegen jedoch nicht vor. Im Rahmen unserer Untersuchungen stand uns der Valeriansäureester des Östradiols in Dragees zu je 2 mg zur Verfügung. Das Präparat wurde inzwischen unter der Bezeichnung "Progynova" von der Firma Schering AG., Berlin, in den Handel gebracht.

c. Quinestrol.



Quinestrol, der 3-Zyklopentyläther des 17α-Äthinyl-östradiols, stellt ein neues oral wirksames Östrogen dar. Die Einführung der Zyklopentylgruppierung in das Molekül soll angeblich die lipophilen Eigenschaften der Verbindung bei erhaltener Wasserlöslichkeit steigern und nach anfänglicher Fettspeicherung durch protrahierte Wiederfreigabe der Verbindung eine östrogene Langzeitwirkung herbeiführen. Das Endometrium soll unter der therapeutischen Dosis nur geringgradig proliferieren. Quinestrol, das neuerdings unter der Bezeichnung "Estrovis" bei der Goedecke AG., Berlin, im Handel erhältlich ist, stand im Verlauf unserer Untersuchungen in Tabletten zu je o,o25 mg zur Verfügung.

d. Konjugierte Östrogene in Kombination mit einem Psychopharmakon.

Konjugierte Östrogene werden aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen und stellen einen Komplex von Steroiden dar, die in der Leber des Tieres zum Ausscheidungsprodukt konjugiert wurden. Infolge der guten Wasserlöslichkeit des Östrogengemisches ist die perenterale

Resorption gewährleistet. In therapeutischer Dosierung sollen die konjugierten Östrogene das Endometrium nur geringgradig proliferieren.

Von der Deutschen Hoffmann - La Roche AG., Grenzach/Baden, wurde ein Gemisch von konjugierten Östrogenen in Verbindung mit dem Psychopharmakon Librium unter der Bezeichnung "Menrium" eingeführt. Ein Dragée Menrium enthält o,4 mg konjugierte Östrogene und 5 mg Librium. In diesem Kombinationspräparat liegen die einzelnen Östrogene in folgender Verteilung vor:

75 - 83 % Östronsulfat,
8 - 12 % Equilinsulfat,
2 - 4 % Equilininsulfat,
4 - 8 % 17α-Östradiolsulfat und
weniger als 2 % andere nicht konjugierte Östrogene.

Es handelt sich also nicht um ein reines Gemisch von konjugierten Östrogenen, da eine geringe Menge anderer nicht konjugierter Östrogene dem Präparat zugesetzt ist. Unter den konjugierten Östrogenen liegen die Ketosteroide als 3 - Monosulfate und die Diole als 3 - Monosulfate, 17 -Monosulfate oder 3, 17 - Disulfate vor. Das Psychopharmakon Librium gehört der Benzodiazepinreihe an und ist 7-Chlor-2-methyl-amino-5-phenyl-3 H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd. Unter der Behandlung mit

diesem Kombinationspräparat Menrium wird über eine geringere Proliferations- und Blutungstendenz als unter alleiniger Therapie mit konjugierten Östrogenen berichtet. Dieses Phänomen war bisher unbekannt und soll im Verlauf der Untersuchungen besonders berücksichtigt werden.

3. Angewandte Verfahren zur Bestimmung der Östrogenwirkung.

Im Rahmen unserer vergleichenden Untersuchungen über den Einfluß sogenannter weicher Östrogene auf das Vaginalepithel haben wir Indexverfahren angewandt, die sowohl geringgradige als auch starke Östrogenwirkungen erfassen können. Hierfür wählten wir einmal den Kernpyknose-Index und zum anderen den Reifungs-Index.

a. Kernpyknose-Index.

Der Kernpyknose-Index gibt die Beziehung von Oberflächenzellen mit pyknotischem Kern zu den restlichen Oberflächenzellen mit bläschenförmigem Kern wieder (Abb.8). Durch die Wahl dieses Index haben wir der Eosinophilie als empfindlicheres östrogenes Merkmal die Kernpyknose vorgezogen, die außerdem sekundären Einflüssen gegenüber beständiger ist.

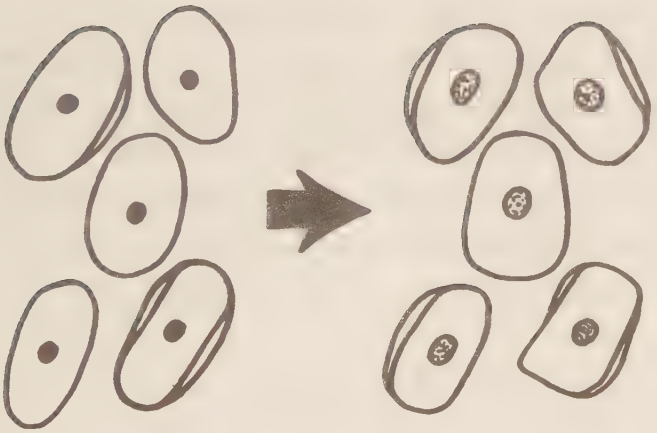


Abb. 8: Kernpyknose-Index; ausgereifte Oberflächenzellen mit pyknotischen Kernen in Beziehung zu Oberflächenzellen mit vesiculären Kernen.

b. Reifungs-Index.

Die Forderung nach der Gegenüberstellung eines zweiten Index erfüllten wir durch die Auszählung eines vereinfachten Reifungsindex (Abb. 9), der ausgereifte Superfizialzellen und große Intermediärzellen zu

kleinen Intermediärzellen und Parabasalzellen sowie Basalzellen in Beziehung setzt. Auf die gesonderte Bestimmung der kleinen Zellelemente haben wir bewußt verzichtet, da von ihnen keine selektive Aussage über die Östrogenwirkung zu erwarten ist. Gleichzeitig erhielten wir durch Mitbestimmung der großen Intermediärzellen einen Einblick in tiefere Zellschichten und in niedrigere Proliferationsgrade.

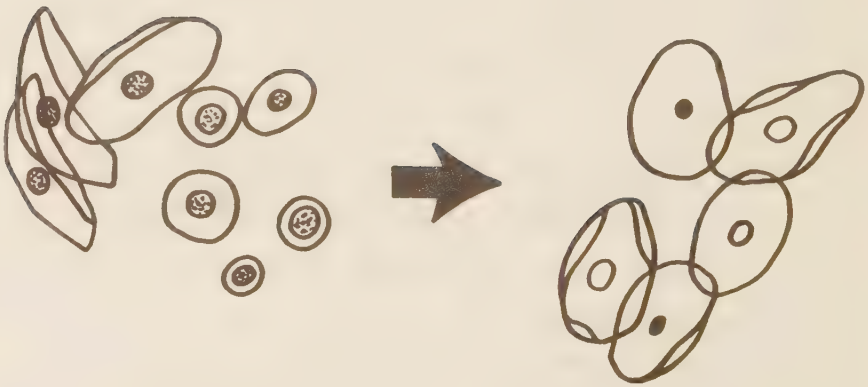


Abb. 9: Vereinfachter Reifungs-Index; Superfizialzellen und große Intermediärzellen in Beziehung zu kleinen Intermediärzellen, Parabasalzellen und Basalzellen.

4. Vorgehen bei der Auswertung der Smearbilder.

Im Rahmen der vorliegenden zytologischen Untersuchungen haben wir lokale chemische und mechanische Faktoren ausgeschlossen, die den Aussagewert des Abstrichbildes über den Proliferationsgrad verfälscht hätten. Insbesondere wurden Patientinnen mit bakteriellen Infektionen der Scheide und nach Radiumbestrahlungen von der zytologischen Untersuchung ausgenommen.

Die Auszählung erfolgte an einem Mikroskop der Firma Leitz, Wetzlar (Binokular: 8x; Objektiv: 10 : 1) und wurde stets vom gleichen Untersucher durchgeführt. Pro Indexbestimmung wurden hundert Zellen in verschiedenen Gesichtsfeldern ausgezählt. Es wurde zuerst der vereinfachte Reifungs-Index durch Differenzierung der Superfizialzellen und der großen Intermediärzellen von kleinen Intermediärzellen, Parabasalzellen und Basalzellen bestimmt. Anschließend wurde der Kernpyknose-Index durch Bestimmung der Superfizialzellen mit pyknotischem Kern in Beziehung zu Superfizialzellen mit bläschenförmigem Kern ermittelt. Kerne, deren Plasma sich infolge Auflösung der Kernstruktur und Chromatinverdichtungen tief dunkelblau bis schwarz darstellte, wurden als pyknotisch beurteilt. Kerne dieser Art entsprechen bei karyometrischen Messungen in der Regel einer Größe von 5 mu (28, 3o).

V. EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

1. Verhalten des vaginalen Zellbildes unter verschiedenen Östrogenen.

Im nachfolgenden sollen die Ergebnisse der vaginalzytologischen Untersuchungen bei den einzelnen Östrogenen aufgezeichnet werden.

a. Ausreifung unter 17α-Äthinylöstradiol.

8 Patientinnen wurden in 17 Kuren einer Äthinylöstradiolbehandlung in der täglichen Dosierung von o,o3 mg unterzogen. Hierbei verstehen wir unter einer Kur die 2o-tägige Östrogenbehandlung mit einem anschließenden therapiefreien Intervall von 8 Tagen. Im Verlauf einer Kur wurden also insgesamt o,6 mg Äthinylöstradiol verabreicht.

7 der 8 Patientinnen waren Frauen in der Postmenopause; 1 Patientin war Kastratin. Bei allen Frauen dieser Gruppe war der Uterus erhalten. Das durchschnittliche Alter der Frauen in der Postmenopause betrug 52 Jahre; die jüngste Patientin war die Kastratin im Alter von 43 Jahren.

Im Verlauf der 17 Kuren wurden 64 Vaginalabstriche entnommen und zytologisch ausgewertet. Die Bestimmung der hormonalen Ausgangssituation zu Therapiebeginn ergab in 13 Kuren mit 49 Abstrichentnahmen eine fehlende oder gering bis mittelgradige Proliferation, die einem Reifungs- und Kernpyknose-Index unter 35 % entsprach. Diese Kuren wurden zur Verlaufskontrolle des Östrogeneffektes unter der Therapie herangezogen. Nach Ermittlung von Reifungs- und Kernpyknose-Index wurde an den einzelnen Entnahmetagen das arithmetische Mittel der Indizes berechnet. Zu Therapiebeginn wurde ein mittlerer Reifungs-Index von 11 % gefunden, der Kernpyknose-Index lag zum gleichen Zeitpunkt bei einem Mittelwert von 4 %.

Bereits nach 8-tägiger Behandlungsdauer zeichnete sich am Vaginalepithel ein eindeutiger proliferativer Effekt ab, der sich in einem mittleren Reifungs-Index von 62 % und einem mittleren Kernpyknose-Index von 42 % ausdrückte. Im weiteren Behandlungsverlauf stieg der mittlere Reifungs-Index auf 78 % und der mittlere Kernpyknose-Index auf 66 % an. Nach Absetzen der Äthinylöstradiol-Behandlung nahm die Proliferationshöhe des Vaginalepithels verhält-

nismäßig schnell ab, so daß 8 Tage nach Therapieende mit einem mittleren Reifungs-Index von 35 % und einem mittleren Kernpyknose-Index von 18 % eine gering- bis mittelgradige Proliferationshöhe des Vaginalepithels wiedererreicht wurde.

Die Einzelwerte des Reifungs-Index unter und nach der Behandlung mit Äthinylöstradiol sind in Abb. 1o aufgezeichnet.

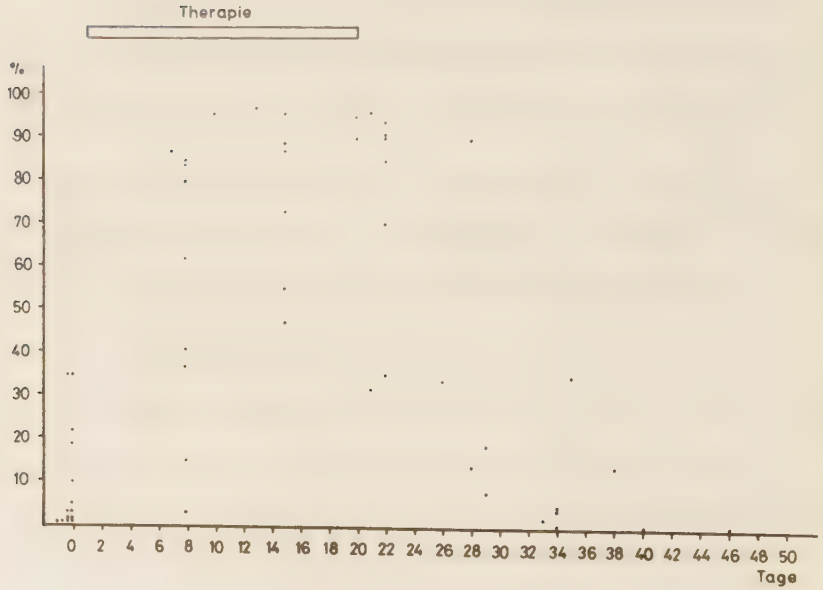


Abb. 1o: Einzelwerte der Reifungs-Indizes unter und nach der 2o-tägigen Behandlung mit 17α-Äthinylöstradiol.

b. Ausreifung unter Östradiolvalerianat.

Östradiolvalerianat wurde in der täglichen Dosierung von 2 mg bei 12 Frauen in 34 Kuren erprobt. Die Gesamtmenge während der 2o-tägigen Behandlungsdauer betrug 6o mg Östradiolvalerianat. 8 der Frauen befanden sich in der Postmenopause; 4 waren Kastratinnen. Bei 2 Frauen war zu einem früheren Zeitpunkt die Totalexstirpation des Uterus vorausgegangen. Das Durchschnittsalter der Frauen in der Postmenopause betrug 55 Jahre, in der Gruppe der Kastratinnen lag das durchschnittliche Alter bei 44 Jahren.

Im Verlauf der Untersuchungen wurden 84 Vaginalabstriche entnommen. In 17 Kuren mit 53 Abstrichentnahmen ließ sich zu Therapiebeginn am Vaginalepithel eine östrogene Stimulation ausschließen. In diesen Kuren wurde die Verlaufskontrolle der proliferativen Wirkung von Östradiolvalerianat angeschlossen. Der Reifungs-Index betrug zu Therapiebeginn im Mittel 9 %, der Kernpyknose-Index 2 %. Nach 2o Behandlungstagen war es zu einer ausgeprägten Proliferation des Vaginalepithels gekommen; der mittlere Reifungs-Index lag jetzt bei 67 %, der mittlere Kernpyknose-Index bei 6o %. Nach Absetzen des Präparates kam es zu einer

guten Rückbildung des Östrogeneffektes am Vaginalepithel. In der Regel wurde nach 8-tägigem therapiefreien Intervall der Ausgangsbefund im vaginalen Abstrichbild wieder erreicht, in einigen Fällen blieben geringgradige Restproliferationen bestehen. Im Mittel betrug der Reifungs-Index zu diesem Zeitpunkt 31 % und der Karyopyknose-Index 16 %.
Die Ergebnisse der vaginalzytologischen Untersuchungen illustriert Abb. 11.

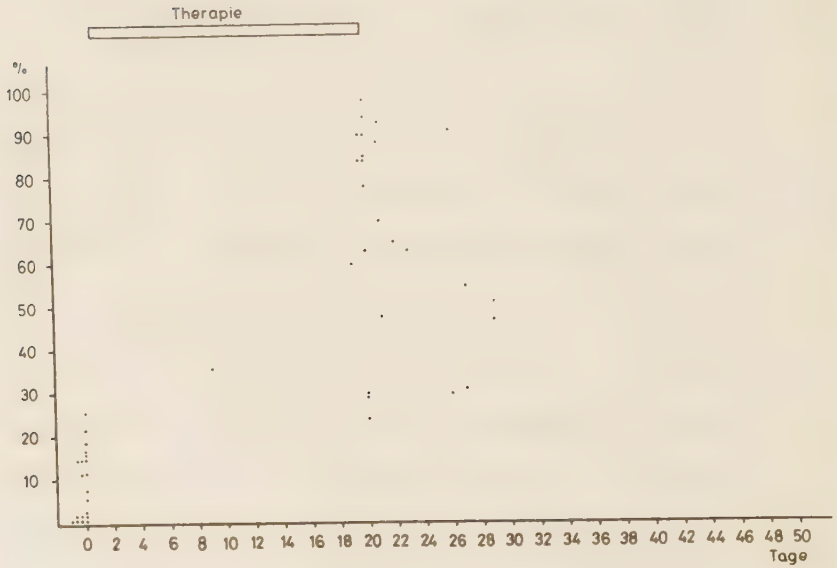


Abb. 11: Verhalten der Einzelwerte der Reifungs-Indizes unter und nach der 2o-tägigen Behandlung mit Östradiolvalerianat.

c. Ausreifung unter Quinestrol.

Die Wirkung von Quinestrol auf das Vaginalepithel bei Frauen in der Postmenopause wurde in den täglichen Dosierungen von o,o25 mg und o,1 mg geprüft.

1) 24 Patientinnen wurden in 61 Kuren mit o,o25 mg Quinestrol behandelt; das entspricht während des 2o-tägigen Behandlungszeitraumes einer Gesamtmenge von o,5 mg. Unter diesen Patientinnen befanden sich 19 Frauen in der Postmenopause; 5 Patientinnen waren Kastratinnen. Bei 7 Patientinnen war der Uterus zu einem früheren Zeitpunkt entfernt worden. Das durchschnittliche Alter der Frauen in der Postmenopause betrug 53 Jahre, in der Gruppe der Kastratinnen 41 Jahre.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden 137 Vaginalabstriche entnommen. Die Proliferationshöhe des Vaginalepithels lag zu Beginn von 22 Kuren mit 65 Vaginalabstrichentnahmen unter der für den Reifungs-Index und den Kernpyknose-Index gesetzten Grenze von 35 %.

Nach 2o Behandlungstagen ergab die Bestimmung der Indizes eine mittelgradige Proliferation. Im Mittel betrug der Reifungs-Index zu Therapieende 3o %, der Kernpyknose-Index 31 %. Während des anschließenden therapiefreien Intervalls kam es wegen der insgesamt geringen Proliferationshöhe nur zu einem verhältnismäßig langsamen Rückgang der Proliferationshöhe. 8 Tage nach Therapieende waren der mittlere Reifungs-Index auf 25 % und der mittlere Kernpyknose-Index auf 2o % abgesunken. Nach weiteren 8 Tagen wurde der mittlere Reifungs-Index mit 26 % und der mittlere Kernpyknose-Index mit 18 % ermittelt. Eine Aussage darüber, inwiefern das Fortbestehen geringgradiger Proliferationen nach Behandlungsabschluß auf einer protrahierten Freigabe von Quinestrol aus dem Körperfett beruht, ist unseres Erachtens wegen der in dieser Dosierung im Verlauf der Therapie nur geringgradig aufgetretenen Gesamtproliferation nicht möglich.

Abb. 12 gibt das Verhalten des Reifungs-Index während und nach der Verabreichung von Quinestrol in der täglichen Dosis von o,o25 mg wieder.

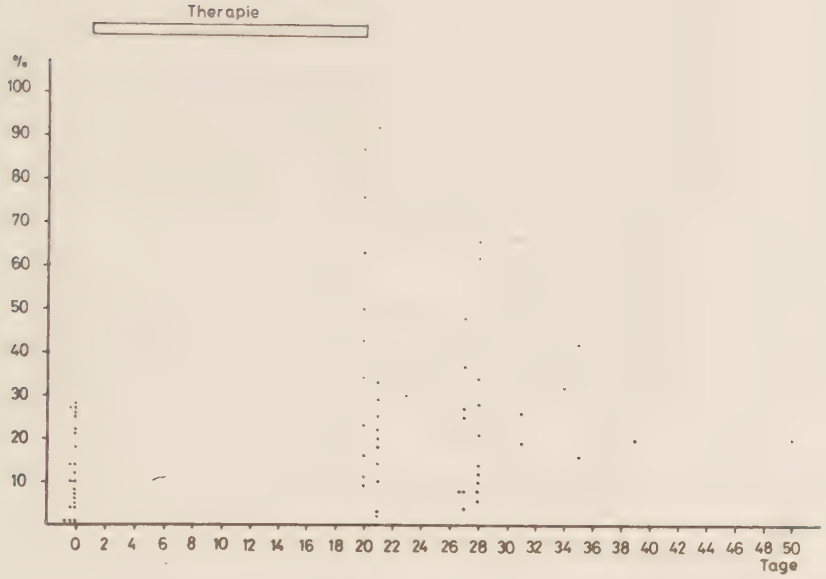


Abb. 12: Einzelwerte der Reifungs-Indizes während und nach der 2o-tägigen Verabreichung von o,o25 mg Quinestrol/die.

2) Zur Überprüfung des östrogenen Einflusses auf das Vaginalepithel durch Gaben von Quinestrol in der täglichen Dosierung von o,1 mg standen 11 Patientinnen zur Verfügung, die in 14 Kuren behandelt wurden. Während der 2o-tägigen Behandlungsdauer wurden insge-

samt 2 mg Quinestrol verabreicht. 9 Frauen dieser Gruppe befanden sich in der Postmenopause; 2 Frauen waren Kastratinnen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in der Postmenopause betrug 52 Jahre, die beiden Kastratinnen waren 41 und 44 Jahre alt. Bei 2 Patientinnen war der Uterus zu einem früheren Zeitpunkt entfernt worden.

Im Verlauf der Untersuchungen wurden 52 Vaginalabstriche entnommen. Zu Beginn von 7 Kuren mit 26 Abstrichentnahmen lag bei der Indexbestimmung ein Wert unter 35 % vor; diese Kuren wurden zur Verlaufskontrolle herangezogen.

Nach 2o-tägiger Behandlungsdauer fand sich ein mittlerer Reifungs-Index von 41 % und ein mittlerer Kernpyknose-Index von 48 %. 8 Tage nach Therapieende hatten sich der Reifungs-Index im Mittel auf einen Wert von 3o % und der Kernpyknose-Index auf einen Mittelwert von 2o % zurückgebildet.

Die Ergebnisse der Bestimmungen der Reifungs-Indizes sind in Abb. 13 aufgezeigt.

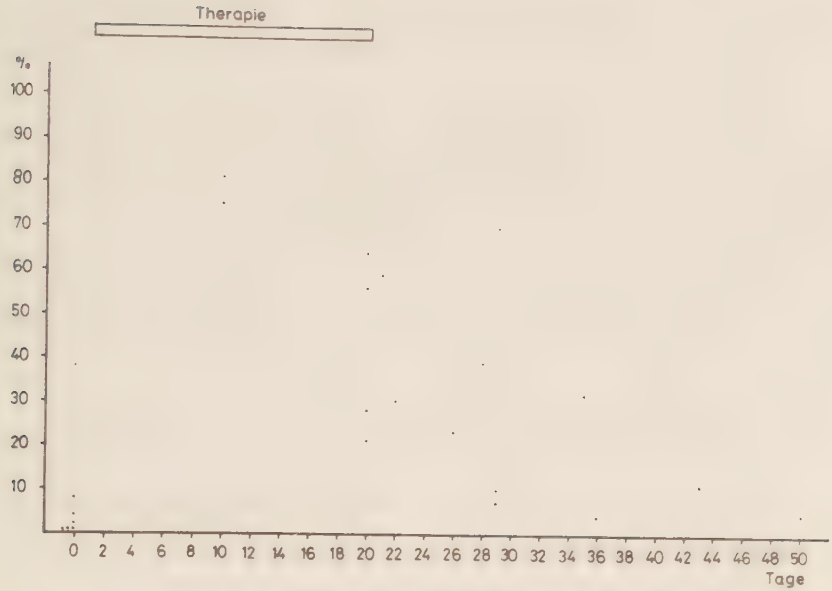


Abb. 13: Verhalten des Reifungs-Index während und nach der 2o-tägigen Behandlung mit o,1 mg Quinestrol/die.

d. Ausreifung unter konjugierten Östrogenen in Verbindung mit einem Psychopharmakon.

Im Verlauf dieser Untersuchungen wurden konjugierte Östrogene in einer täglichen Dosis von 1,2 mg in Verbindung mit Librium in der täglichen Dosis von 15 mg verab-

reicht; dem entspricht bei einer 2o-tägigen Behandlungsdauer eine Gesamtdosis von 24 mg konjugiertem Östrogen und 3oo mg Librium. 11 Patientinnen wurden in 33 Kuren behandelt. 8 Patientinnen befanden sich in der Postmenopause, 3 Frauen waren Kastratinnen. Bei einer Patientin war der Uterus zu einem früheren Zeitpunkt entfernt worden. Das Durchschnittsalter der Frauen in der Postmenopause betrug 54 Jahre, bei den Kastratinnen 44 Jahre.

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Untersuchungen 11o Vaginalabstriche entnommen. In 17 Kuren mit 54 Abstrichentnahmen betrugen der Reifungs-Index und der Kernpyknose-Index nicht mehr als 35 %; diese Kuren wurden zur Verlaufskontrolle herangezogen. Nach 2o-tägiger Behandlungsdauer war das Vaginalepithel mit einem mittleren Reifungs-Index von 7o % hochproliferiert. Der Mittelwert des Kernpyknose-Index betrug zu diesem Zeitpunkt 53 %.

Nach Behandlungsabschluß wurde die hormonale Ausgangslage zu Therapiebeginn nicht in allen Fällen sofort wieder erreicht. 8 Tage nach Therapieende fanden sich unter 13 entnommenen Abstrichen noch 7 Abstriche, die einen Reifungs-Index über 45 % aufwiesen. Zu diesem Zeitpunkt betrug der mittlere Reifungs-Index 19 %, der mittlere

Kernpyknose-Index 3 %. Nach weiteren 8 Tagen war in der Regel die Proliferationshöhe zu Therapiebeginn wieder erreicht.

Eine geringere Proliferation des Vaginalepithels, wie sie angeblich unter der Kombinationsbehandlung mit konjugierten Östrogenen und einem Psychopharmakon im Gegensatz zur alleinigen Behandlung mit konjugierten Östrogenen auftreten sollte, konnte nicht nachgewiesen werden.
Im einzelnen sind die Ergebnisse des Reifungs-Index unter und nach der Verabreichung von konjugierten Östrogenen in Kombination mit einem Psychopharmakon in Abb. 14 eingezeichnet.

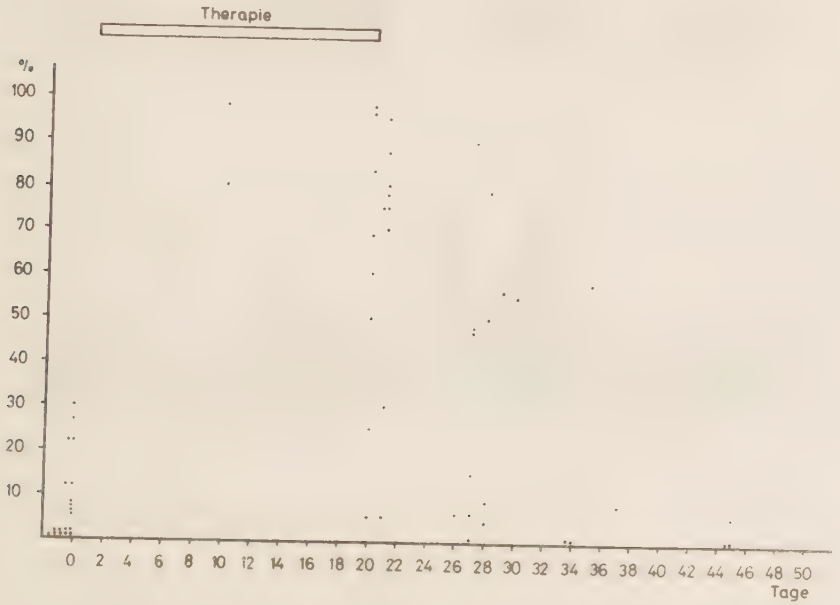


Abb. 14: Verhalten des Reifungs-Index unter und nach der 20-tägigen Verabreichung von konjugierten Östrogenen in Kombination mit einem Psychopharmakon.

2. Vergleichende vaginalzytologische Untersuchungen der verschiedenen Östrogene.

Das Verhalten von Mittelwerten und Streubereichen des Reifungs-Index und des Kernpyknose-Index während und nach der Therapie mit verschiedenen Östrogenen geben Abb. 15 und Abb. 16 in vergleichender Übersicht wieder.

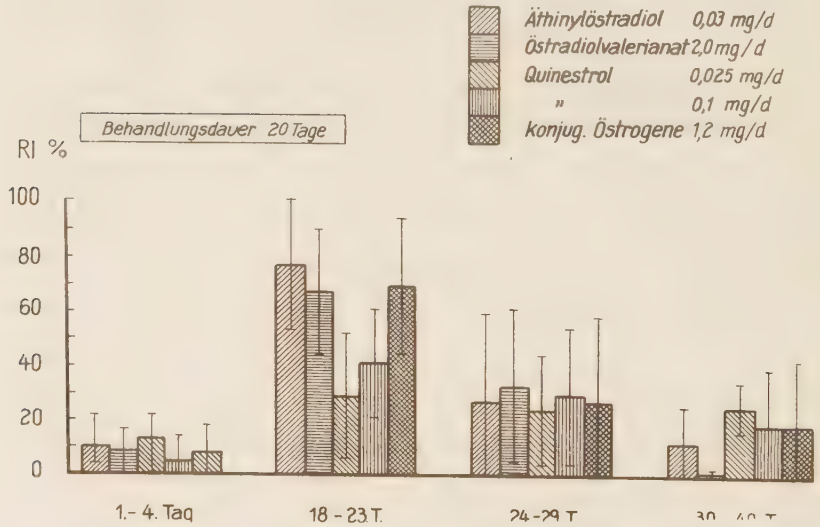


Abb. 15: Vergleichende Übersicht von Mittelwerten und Streubereichen der Reifungs-Indizes während und nach der Behandlung mit verschiedenen Östrogenen. Der Behandlungszeitraum betrug 2o Tage.

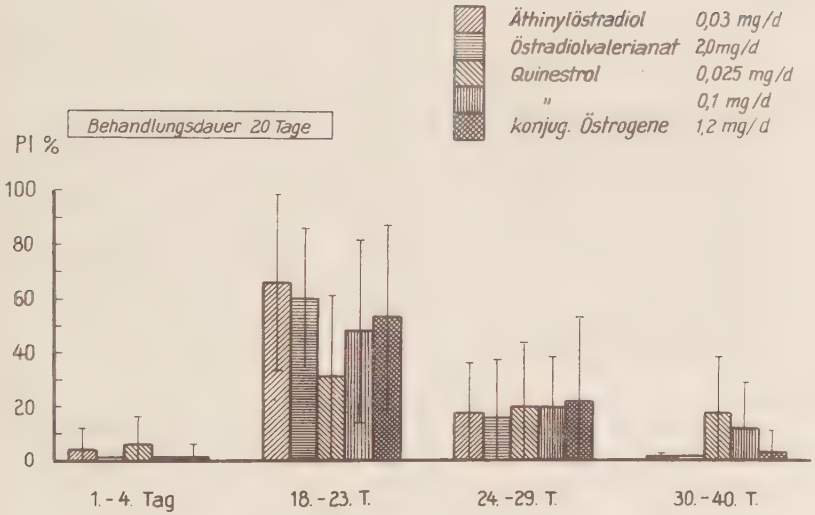


Abb. 16: Vergleichende Übersicht von Mittelwerten und Streubereichen der Kernpyknose-Indizes während und nach der 2o-tägigen Behandlung mit verschiedenen Östrogenen.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In eingehenden klinisch-experimentellen Untersuchungen sollte geklärt werden, inwieweit die Zufuhr von oral wirksamen Östrogenen in therapeutischer Dosierung am Vaginalepithel von Frauen in der Postmenopause proliferative Veränderungen hervorruft. Hierbei wurden dem bereits seit längerer Zeit bekannten 17α-Äthinylöstradiol drei neuere, sogenannte "weiche" Östrogene in vergleichenden Untersuchungen gegenübergestellt.

Die Ergebnisse der vaginalzytologischen Untersuchungen zeigen, daß es unter der Östrogenbehandlung bereits nach 8 - 1o Tagen zu einer guten Ausreifung des Vaginalepithels kommt, die bis zum Abschluß der Kur nur noch geringgradig fortschreitet. Hierbei lassen sich bezüglich der einzelnen Östrogene keine bedeutsamen Unterschiede in der Proliferationshöhe nachweisen. Bei allen Östrogenen kam es nach Absetzen der Therapie innerhalb des 8-tägigen therapiefreien Intervalls zu einem relativ raschen Abfall des hormonalen Impulses auf das Vaginalepithel. 8 Tage nach Therapieende war jedoch mit einer mittelgradigen Proliferation in der Regel die hormonale Ausgangslage zu Therapiebeginn noch nicht wieder erreicht. Nach

weiteren 8 Tagen hatte sich das Vaginalepithel in der Mehrzahl der Fälle auf den Ausgangsbefund zurückgebildet.

Die zur Vermeidung von östrogenen Summationseffekten auf das Vaginalepithel geforderte therapiefreie Zeit von 8 Tagen ist nach unseren Untersuchungen unzureichend. Bei Beibehaltung des bisherigen Dosierungsschemas muß insbesondere bei Aufeinanderfolge mehrerer Östrogenkuren mit einem vermehrten Auftreten von Durchbruchs- und Entzugsblutungen gerechnet werden. Im Verlauf von 158 Östrogenkuren, die wir im Rahmen unserer Untersuchungen überblicken, traten nach 11 Kuren Entzugsblutungen auf, in 3 Kuren kam es zu langdauernden Durchbruchsblutungen unter der Therapie und 4 Kuren hatten bräunlichen Ausfluß zur Folge. Es wird darauf hingewiesen, daß es sich bei diesen 158 Östrogenkuren um unser gesamtes Behandlungskollektiv handelt, wobei auch diejenigen Östrogenkuren miteinbezogen sind, die aufgrund unserer Versuchsanordnung aus den vergleichenden vaginalzytologischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Die Gegenüberstellung mit den zugehörigen vaginalzytologischen Befunden zeigte, daß bei jenen Frauen, bei denen es im Anschluß an eine der ersten Behandlungskuren zu Blutungen gekommen war, zu Therapiebeginn fast

ausnahmslos ein hoch proliferiertes Vaginalepithel vorgelegen hatte. Bei den Frauen, die mit mehreren aufeinanderfolgenden, intermittierenden Östrogenkuren behandelt worden waren, nahm die Blutungshäufigkeit mit steigender Kurzahl zu. Während zu Beginn der ersten Östrogenkuren ein atrophischer bis geringgradig proliferierter Vaginalsmear vorlag, zeigte das Vaginalepithel zu Beginn der anschließenden Kuren eine zunehmende Ausreifung infolge Summation geringgradiger Östrogenpotentiale nach unvollständiger Rückbildung der östrogenen Impulse im behandlungsfreien Zeitraum.

Aufgrund der erhaltenen Untersuchungsergebnisse sind wir der Auffassung, daß der Erfassung der hormonalen Ausgangslage zu Therapiebeginn im Sinne einer Blutungsprophylaxe eine grundlegende Bedeutung zukommt. Wenn auch keine direkte Übereinstimmung zwischen dem Ausreifungsgrad der Uterus- und Vaginalschleimhaut besteht, so lassen unsere Untersuchungen sowie diejenigen anderer Autoren doch eine gewisse Abhängigkeit beider Epithelarten in der Proliferationshöhe erkennen.

Nach unseren Überlegungen halten wir eine individuelle Östrogentherapie, die sich an der Proliferationshöhe

des Vaginalepithels und dem Schweregrad der Ausfallserscheinungen orientiert, für das zur Zeit am besten geeignete Vorgehen bei der Behandlung klimakterischer Ausfallserscheinungen in der Postmenopause.

So bieten sich denn zwei Möglichkeiten einer sogenannten "individuellen Östrogentherapie" in der Postmenopause an. Das erste Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß die Östrogenverarbeitung intermittierend durchgeführt wird und jede schematische Behandlung mit sogenannten Kuren mit anschließendem behandlungsfreien Intervall vermieden wird. Diese Form der intermittierenden Therapie orientiert sich dabei in erster Linie an dem Schweregrad der Ausfallserscheinungen der Patientin, so daß die Indikation zur Östrogenverabfolgung von der Patientin selber gestellt wird. Dabei soll natürlich der behandelnde Arzt die erforderliche Einzeldosis nach Beurteilung des Smearbildes festlegen. Die praktische Durchführung dieser besonderen Form der intermittierenden Therapie ist naturgemäß nur bei solchen Frauen möglich, die die hierfür erforderliche Einsicht und Bereitschaft aufweisen. Zudem wird von vielen Ärzten eine solche Behandlung abgelehnt werden, weil dadurch der direkte Kontakt zur Patientin verloren geht. Beide Faktoren dürften

die Durchführung einer solchen idealen Therapie maßgeblich erschweren.

Das zweite Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß die bisherige intermittierende Therapieform, also 3 Wochen täglich gleichbleibende Östrogentherapie und 8 Tage behandlungsfreies Intervall voll beibehalten wird. Das Verfahren wird jedoch dahingehend modifiziert, daß in der ersten Behandlungswoche die individuell erforderliche Höchstdosis an Östrogenen verabfolgt wird. In der zweiten Woche sollte die tägliche Dosis um ein Drittel und in der dritten Woche um ein weiteres Drittel vermindert werden. Daran würde sich dann das behandlungsfreie Intervall von einer Woche anschließen. Die Durchführung solch einer modifizierten Östrogentherapie ist unserer Meinung nach in jedem Falle durchführbar und garantiert nach unseren Überlegungen die schnelle Beseitigung der Ausfallserscheinungen und die Verringerung der Blutungsquote. Allerdings liegen bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt genaue wissenschaftliche Untersuchungen, die dieses Vorgehen bestätigen, noch nicht vor.

Bezüglich der proliferativen Wirkung der in unseren Untersuchungen angewandten einzelnen Östrogene ließen sich keine bedeutenden Unterschiede feststellen. Insbesondere konnte anhand der vaginalzytologischen Untersuchungen kein Anhalt

für eine protrahierte Wirksamkeit von Quinestrol infolge Speicherung im Körperfett gefunden werden, da bei allen verwandten Östrogenen ähnliche Restproliferationen am Vaginalepithel nach Therapieende bestehen blieben.

Quinestrol in der täglichen Dosis von o,o25 mg führt zwar zu einer geringeren Ausreifung des Vaginalepithels, jedoch reicht diese Dosis bereits zur Behebung mittelgradiger Ausfallerscheinungen nicht mehr aus.

Konjugierte Östrogene in Kombination mit einem Psychopharmakon sind wahrscheinlich in der Lage, den Östrogenverbrauch durch zentral-vegetative Beeinflussung der Ausfallerscheinungen herabzusetzen. Eine geringere proliferative Wirkung auf das Vaginalepithel als unter alleiniger Anwendung konjugierter Östrogene konnte gegenüber anders lautenden Mitteilungen nicht bestätigt werden.

Die voranstehenden Untersuchungen unterstreichen also, daß ein zur Behandlung von Ausfallerscheinungen in der Postmenopause "ideales" Östrogen noch nicht zur Verfügung steht; sie zeigen aber gleichzeitig, daß von einer individuellen Therapieführung eine wesentliche Herabsetzung der Blutungshäufigkeit zu erwarten sein dürfte.

Neuere Untersuchungen befassen sich mit der Erprobung von Östriolphosphat und Dehydroepiandrosteron, einem schwach wirksamen Nebennierenrindenandrogen und Stoffwechselprodukt der Östrogensynthese. Diese Substanzen wirken auf das Vaginalepithel nur schwach proliferierend; klinische Untersuchungen und Endometriumsbiopsien liegen jedoch noch nicht in genügendem Umfang vor, um über die Eignung dieser Präparate zur Behandlung von Ausfallserscheinungen in der Postmenopause zu entscheiden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In klinisch-experimentellen Untersuchungen wurde die Wirkung oral wirksamer Östrogene auf das Vaginalepithel bei Frauen in der Postmenopause untersucht. Neben dem bereits seit längerer Zeit bekannten 17α-Äthinylöstradiol kamen neuere, sogenannte "weiche" Östrogene zur Anwendung. Im einzelnen handelte es sich um den Valeriansäureester des Östradiols (Progynova), den 3-Zyklopentyläther des 17α-Äthinylöstradiols (Estrovis) und die Kombination von konjugierten Östrogenen mit einem Psychopharmakon (Menrium).

Die Untersuchungen erfolgten in therapeutischer Dosierung und Anordnung in der bekannten Form einer 2o-tägigen Östrogenbehandlung mit anschließendem therapiefreien Intervall von 8 Tagen.

Zur Überprüfung des östrogenen Einflusses auf das Vaginalepithel wurden 65 Frauen in 158 Kuren behandelt. Zu Beginn der Östrogenkuren wurde die hormonale Ausgangslage des Vaginalepithels durch Entnahme eines Scheidenabstriches ermittelt und die Ausreifung des Vaginalepithels unter der Therapie sowie die Rückbildung des östrogenen Impulses nach

Therapieende durch regelmäßige Abstrichentnahmen verfolgt. Insgesamt wurden 445 Vaginalabstriche ausgewertet.

Zur Objektivierung der Östrogenwirkung auf das Vaginalepithel haben wir den Reifungs- und Kernpyknose-Index in allen Abstrichbildern bestimmt. Patientinnen, bei denen das Vaginalepithel zu Therapiebeginn im Reifungs- und Kernpyknose-Index nicht über 35 % proliferiert haben, wurden zu eingehenderen Verlaufskontrollen der Östrogenwirkung auf das Vaginalepithel herangezogen.

Hierbei zeigte sich bereits nach 8 - 1o-tägiger Behandlungsdauer eine hohe Ausreifung des Vaginalepithels, die gegen Therapieende hin nur noch geringgradig zunahm. Nach Absetzen der Östrogenzufuhr kam es zur sofortigen Rückbildung des östrogenen Impulses; jedoch bestand 8 Tage nach Therapieende noch eine geringgradige Restproliferation. Der zytohormonale Ausgangsbefund wurde in der Regel erst nach weiteren 8 Tagen wieder erreicht. Bezüglich des Verhaltens des Vaginalepithels unter der Behandlung mit den einzelnen Östrogenen ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen muß unter Beibehaltung des bisherigen Dosierungsschemas bei stei-

gender Kurzahl mit einer zunehmenden Häufung östrogener Durchbruchs- und Entzugsblutungen gerechnet werden, da im therapiefreien Intervall keine vollkommene Rückbildung des östrogenen Impulses am Vaginalepithel erfolgt. Es empfiehlt sich daher, eine anhand des zytohormonalen Ausgangsbefundes und nach Maßgabe des Schweregrades der Ausfallerscheinungen individuell dosierte Östrogentherapie einzuleiten, wenn die Zahl der uterinen Blutungen weitgehend reduziert werden soll. Nach unserer Auffassung sind hierfür 2 Vorgehen zu empfehlen. Auf der einen Seite bietet sich eine besondere Form der intermittierenden Östrogentherapie an, die von der Patientin selbst bei auftretenden Beschwerden durchgeführt wird. Andererseits jedoch erscheint uns für die praktische Durchführung eine modifizierte Behandlungsform geeigneter, wobei die Modifikation darin besteht, daß an der bisherigen intermittierenden Therapieform festgehalten wird, aber nach einer einwöchigen hohen Östrogengabe in der zweiten und dritten Behandlungswoche die tägliche Östrogengabe reduziert wird.

Ein zur Behandlung von Ausfallerscheinungen in der Postmenopause "ideales" Östrogen, das neben der vorteilhaften Beeinflussung des Beschwerdebildes keine

proliferativen Wirkungen auf die Vaginal- und Uterusschleimhaut aufweist, ist bis heute noch nicht gefunden worden. Neuere Untersuchungen befassen sich in letzter Zeit mit dem in dieser Hinsicht vielversprechenden Östriolphosphat und dem Dehydroepiandrosteronsulfat. Möglicherweise lassen sich durch diese Substanzen weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Östrogentherapie erzielen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AEPPLI, H., u. H. ROSEMUND: Vaginalabstrich und Östrogenbestimmung. Gynaecologia 131, 4o4-4o6 (1951)

2. ARNDT, H.J.: Stimmschäden bei der Frau durch Androgene und anabole Hormone. Dtsch.med.Wschr. 88, 2336-2339 (1963)

3. BAUER, H.: Über die Nebenwirkungen virilisierender Drogen unter Berücksichtigung der Stimme. Münch.med.Wschr. 13, 682-685 (1963)

4. BERENDES, J.: Veränderungen der weiblichen Stimme durch virilisierende und anabole Hormone. Folia phonat. 14, 265-271 (1962)

5. BERGER, J., u. M. KELLER: Östrogenwirkung in der Menopause. Gynaecologia 137, 25o-255 (1954)

6. BISHOP, P.M.F.: Chemistry of the sex hormones. Thomas Verlag, Springfield 1962

7. BOQUOI, E., u. K.J. STAISCH: Vaginalzytologische Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung konjugierter Östrogene (Presomen) bei Frauen in der Postmenopause. Geburtsh.u.Frauenheilk. 28, 1132-1142 (1968)

8. FERIN, J., u. R. DEMOL: Correlations et discordances entre frottis vaginal et l'image endométriale. Ann.Endocrin. 11, 668-676 (195o)

9. FIESER, L.F.,u. M. FIESER: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim 1961

1o. GAUDEFROY, M.: Cytological criteria of estrogen effect. Acta cytol. 2, 347 (1958)

11. GEESE, K., u. G.L. WIED: Erfahrungen bei der Behandlung von Klimakterikerinnen mit Östrogen-Androgen-Gemischen. Ärztl. Wschr. 8, 712-715 (1953)

12. HALLER, J.: Indikationen zur Behandlung mit Östrogenen. Dtsch.med.Wschr. 92, 165 - 167 (1967)

13. HAUSER, G.A.: Alterungsvorgänge bei der Frau. in: Alterskrankheiten, hrsg. von G. SCHETTLER. pp. 312 - 33o. Thieme Verlag, Stuttgart 1966

14. HEINEN, G.: Die Beeinflussung des Endometriums und Vaginalepithels durch die Verabreichung von konjugierten Östrogenen in Kombination mit einem Psychopharmakon. Med.Welt 19, 1585-1588 (1968)

15. HEINEN, G., u. P. SIEGEL: Proliferation des Endometrium und des Scheidenepithels durch konjugierte Östrogene. Zbl. Gynäk. 89, 826-831 (1967)

16. HEINEN, G., u. P. SIEGEL: Die Wirkung von konjugierten Östrogenen auf die Vaginal- und Uterusschleimhaut. Dtsch.med.Wschr. 91, 1553-1556 (1966)

17. HERRMANN, U.: Der zytologische Abstrichtyp bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Gynaecologia 144, 3o3-3o7 (1957)

18. HOFFMANN, F.: Die Sexualhormontherapie in der Gynäkologie. Barth Verlag, Leipzig 1953

19. KAISER, R., u. E. DAUME: Über eine einheitliche Nomenklatur für das Klimakterium und seine Begleitsymptome. Geburtsh.u.Frauenheilk. 25, 974-986 (1965)

2o. KNEER, M.: Die Sexualhormone in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Enke Verlag, Stuttgart 1951

21. LAURITZEN, C.: Behandlung klimakterischer Beschwerden mit konjugierten Östrogenen. Med.Klin. 59, 666-667 (1964)

22. LAURITZEN, C.: Kritische Bemerkungen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Östrogen-Androgen Kombinationen. Dtsch.Ärztebl. 6o, 2549-2551 (1963)

23. LAURITZEN, C.: Östrogenbehandlung im Klimakterium. Med.Welt 16, 2893-2894 (1965)

24. LIMBURG, H.: Die Bedeutung spontaner Östrogenbildung in der Menopause. Arch.Gynäk. 18o, 26o-266 (1951)

25. MEHRING, W., u. G. HEINEN: Zur Behandlung mit einem neuen Östrogen. Med.Klin. 63, 138o-1388 (1968)

26. NOWAKOWSKI, H.: Das Klimakterium. Internist 3, 219-225 (1962)

27. PUNDEL, J.P.: Cytological criteria of estrogen effect. Acta cytol. 2, 353-356 (1958)

28. SMOLKA, H., u. H.J. SOOST: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1965

29. STAEMMLER, H.J.: Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie. Thieme Verlag, Stuttgart 1966

3o. STOLL, P., u. O. LEDERMAIER: Funktionelle Zytologie in der Menopause. Geburtsh. u. Frauenheilk. 2o, 263-266 (196o)

31. STOLL, P., J. JAEGER, u. G.DALLENBACH-HELLWEG: Gynäkologische Zytologie. Springer Verlag, Berlin-New York-Heidelberg 1968

32. STONE, D.F., A. SEDLIS, M.L. STONE, u. W.V. TURKEL: Estrogen-like effects in the vaginal smear of postmenopausal women. Acta cytol. 11, 349-352 (1967)

33. UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 3. Aufl. De Gruyter-Verlag, Berlin 1966

34. WIED, G.L.: Der zytologische Ausstrichtyp der Patientin mit klimakterischen Ausfallerscheinungen. Zbl. Gyn. 75, 1578-1586 (1953)

35. WIED, G.L., H.W. BOSCHMANN, J. FERIN, J.K. FROST, F. LUKSCH, A. MEISELS, L. MONTALVO-RUIZ, G. TERZANO, J. TETER, u. E. WACHTEL: Symposium on hormonal cytology. Acty cytol. 12, 87-127 (1968)

36. ZINSER, H.K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. 2. Aufl. Fischer Verlag, Jena 1957

37. ZONDEK, B., R. TOAFF, u. S. ROZIN: Cyclic changes in the vaginal but not in the uterine mucosa of amenorrheic women induced by a simple injection of estrone and progesterone precipitates. J.Clin.Endocrin. 1o, 615-622 (195o)

LEBENSLAUF

Am 3o. Mai 1943 wurde ich als einziges Kind der Eheleute Wolf HERMANN und Gertrude, geb. Kaemena in Düsseldorf geboren. Die Volksschule besuchte ich in Düsseldorf von 1949 bis 1953 und wechselte danach an das Städtische neusprachliche Gymnasium in Düsseldorf - Gerresheim über. Die Schulzeit schloß ich 1962 mit der Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken und legte im Wintersemester 1962/63 das Vorphysikum ab. Die ärztliche Vorprüfung fand im Wintersemester 1964/65 statt. Die ärztliche Prüfung bestand ich im Juli 1968 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg.

Seit Oktober 1968 arbeite ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar.

Herrn Professor Dr.med. H. LIMBURG, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. G. HEINEN, Leitender Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, für die Anleitung und freundliche Unterstützung bei der Ausführung und Gestaltung der vorliegenden Arbeit.